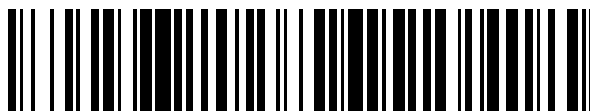


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 470**

51 Int. Cl.:

**C07D 213/75** (2006.01)

**C07C 249/02** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.03.2013 PCT/CN2013/072286**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.09.2013 WO13131484**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2013 E 13757220 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2822929**

54 Título: **Procedimiento de preparación de roflumilast**

30 Prioridad:

**07.03.2012 WO PCT/CN2012/072020**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**03.11.2017**

73 Titular/es:

**SCINOPHARM (CHANGSHU)  
PHARMACEUTICALS LTD. (100.0%)  
No. 16 Dong Zhou Rd. Economic Development  
Zone Changshu  
Jiangsu 215513, CN**

72 Inventor/es:

**CHEN, YI-JING;  
PIKUL, STANISLAW;  
KUO, SHEN-CHUN y  
CHU, GUO-DONG**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 640 470 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de roflumilast

**Referencias cruzadas a solicitudes relacionadas**

5 Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud internacional n.º de serie PCT/CN2012/072020, presentada el 7 de marzo, 2012.

**DECLARACIÓN SOBRE LOS DERECHOS SOBRE LAS INVENCIÓNES DESARROLLADAS CON FONDOS FEDERALES PARA LA INVESTIGACIÓN Y EL DESARROLLO**

No se aplica.

**REFERENCIAS A UN "LISTADO DE SECUENCIAS", UNA TABLA O UN PROGRAMA INFORMÁTICO DE LISTADO DE APÉNDICES PRESENTADOS EN UN DISCO COMPACTO**

No se aplica.

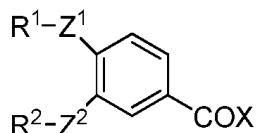
**Antecedentes de la invención**

15 Las fosfodiesterasas ("phosphodiesterases", PDE) son una familia de enzimas que metabolizan los nucleótidos 3',5' cíclicos para producir 5' nucleósidos monofosfato, regulando con ello la actividad de segundos mensajeros, tales como la adenosina monofosfato cíclica (AMPC) y la guanosina monofosfato cíclica (GMPC). La fosfodiesterasa de tipo 4 (PDE4), que es una subfamilia de PDE específicas de AMPC, ha generado interés como diana para el desarrollo de nuevos compuestos antiasmáticos y antiinflamatorios. Se sabe que la PDE4 existe en al menos cuatro isoformas, cada una de las cuales es codificada por un gen diferenciado. Se cree que cada uno de los cuatro productos del gen PDE4 conocidos desempeña diversos papeles en más de cuarenta respuestas alérgicas y/o inflamatorias. La inhibición de la PDE4 y, en particular, la inhibición de las isoformas específicas que producen respuestas perjudiciales puede afectar de modo beneficioso a los síntomas de la alergia y la inflamación. Por tanto, son muy deseables unos métodos prácticos y baratos para proporcionar nuevos inhibidores de PDE4.

25 El roflumilast (CAS 162401-32-3) es un miembro de la clase de benzamidas sustituidas con fluoroalcoxi desarrollado por BYK Gulden Lomberg Chemische Fabrik GmbH (véase, por ejemplo, la patente de EE. UU. n.º 5.712.298). El nombre químico del roflumilast es 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi)benzamida. Se ha indicado que el compuesto es útil como inhibidor de PDE4.

30 El documento WO 95/01338 describe la preparación de benzamidas sustituidas con dialquilo, que incluyen el roflumilast, y su uso como inhibidores de PDE4. Estos compuestos también se han propuesto para el tratamiento de ciertos trastornos de la piel, tales como dermatosis. El documento WO 2004/033430 describe la preparación de un compuesto de benzoilo sustituido con dialcoxi que después puede convertirse en benzamidas sustituidas con dialcoxi.

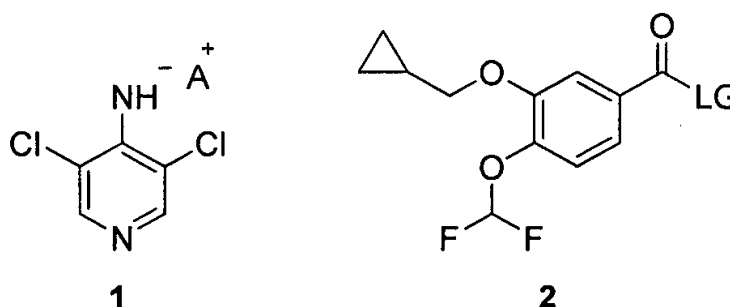
Los documentos WO 94/02465 y WO 93/25517 describen la preparación de benzamidas sustituidas con dialcoxi. Los compuestos se obtienen haciendo reaccionar derivados del ácido benzoico activados de fórmula general:



35 con aminas de fórmula general  $\text{R}^3\text{NH}_2$ . Los derivados del ácido benzoico desvelados son haluros de ácidos, en especial cloruros de ácidos, y anhídridos. La reacción se realiza en presencia de una base (por ejemplo, una base orgánica, tal como trietilamina, N-metilmorfolina o piridina; o un hidruro de metal alcalino, tal como hidruro de sodio) en un disolvente inerte.

40 El documento WO 2004/080967 describe la preparación de benzamidas sustituidas con dialcoxi a partir de ácido benzoico sustituido con dialcoxi y el anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina. El roflumilast se prepara empleando el anión de 4-amino-3,5-dicloropiridina (esquema 1, fórmula 1, a continuación) y un derivado activado del ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico que contiene un grupo saliente adecuado (esquema 1, fórmula 2, a continuación). El uso de una base fuerte, tal como  $\text{KO}^t\text{Bu}$ ,  $\text{NaO}^t\text{Bu}$  o  $\text{LiO}^t\text{Bu}$ , es necesario para preparar el anión 1, y la temperatura de la reacción debe mantenerse entre 15 y 30 °C. La preparación del derivado del ácido benzoico 2, en el que LG es un grupo saliente de cloruro, requiere 1-4 equivalentes de cloruro de tionilo para la reacción con el ácido de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoilo a 70-90 °C. El acoplamiento de 1 y 2 se realiza a 20-30 °C en DMF.

Esquema 1



5 El documento WO 2004/033430 describe la preparación de un compuesto de benzoílo sustituido con dialcoxi que después puede convertirse en benzamidas sustituidas con dialcoxi, que incluyen el roflumilast, empleando la tecnología de la carbonilación. Los intermedios clave, que incluyen el ácido 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzoico y sus derivados (tal como se desvela en el documento WO 2004/080967), se obtienen a través de la carbonilación del 1-halo-3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenceno.

10 Aunque se han desvelado procedimientos para la preparación del roflumilast, tal como se ha analizado anteriormente, ninguno de los procedimientos conocidos es respetuoso con el medio ambiente. Los procedimientos conocidos son perjudiciales para el medio ambiente o se utilizan en condiciones muy duras. El documento WO 95/01338, por ejemplo, describe la preparación de benzamidas sustituidas con dialquilo empleando el cloruro de tionilo, que es corrosivo, explosivo y puede producir gases peligrosos, tales como el dióxido de azufre, y bases pirofóricas fuertes, tales como el hidruro de sodio. Por otra parte, el documento WO 2004/080967 describe la preparación de roflumilast empleando *terc*-butóxido de potasio combustible (KO<sup>t</sup>Bu). Por consiguiente, sigue existiendo una necesidad no cubierta de un procedimiento sencillo y seguro para la preparación industrial del roflumilast y de benzamidas similares. Los procedimientos prácticos y baratos desvelados en el presente documento satisfacen esta necesidad y otras necesidades.

20 En el documento WO 2005/041864 se describe un procedimiento para la prevención y/o el tratamiento de la inflamación respiratoria y, en particular, el asma y la EPOC, en un sujeto que necesita dicha prevención o tratamiento, y el procedimiento comprende administrar al sujeto un inhibidor de ciclooxigenasa-2 en combinación con un inhibidor de fosfodiesterasa 4.

25 S. B. Junne y col. (E-Journal of Chemistry, 2010, vol. 7, n.º 3, pp. 882-886) desvelan nuevas bases de Schiff sustituidas con halógeno preparadas a partir de diferentes aldehídos aromáticos y una serie de aminas aromáticas sustituidas para formar una serie de compuestos potencialmente activos biológicamente. Estos compuestos se seleccionaron frente a bacterias patógenas humanas mediante el procedimiento de difusión en agar.

El documento WO 2007/004740 se refiere a una composición estimulante sensorial que contiene uno o más acetales de vainillina.

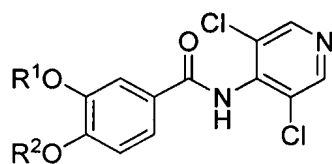
30 A. Roy y col. (Synthetic Communications, 2009, vol. 39, n.º 4, pp. 590-595) indican que un cloruro de cinc anhidro disponible es un catalizador muy eficaz para la acetilación del dimetilo en elevados rendimientos mediante el tratamiento de aldehídos y cetonas con ortoformiato de trimetilo en metanol-ciclohexano a temperatura de reflujo.

A. D. Evans y col. (Angew. Chem. Int. Ed., 2007, vol. 46, pp. 537-540) desvelan una síntesis del macrólido natural oasomicina A.

A. M. Mohamed y col. (Tetrahedron Letters, 2009, vol. 50, 26, pp. 3436-3438) indican la oxidación de iminas empleando clorito de sodio bajo condiciones tamponadas.

### 35 Breve resumen de la invención

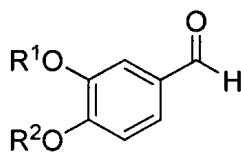
En un aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula **VIc**:



**Vlc**

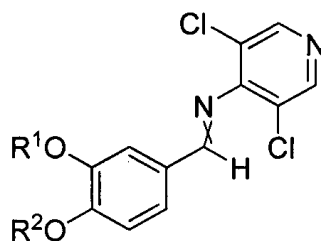
El procedimiento incluye:

a) convertir un compuesto de fórmula **IIc**



**IIc**

5 en un compuesto de fórmula **Vc**



**Vc**

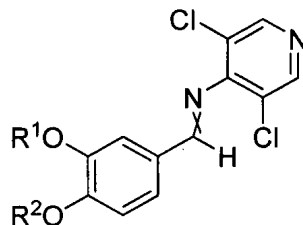
en una reacción en un único reactor; y

b) oxidar el compuesto de fórmula **Vc** bajo condiciones adecuadas para proporcionar el compuesto de fórmula **Vlc**;

10 en la que

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo  $C_{1-6}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; (cicloalquil  $C_{3-7}$ )metilo; y alquilo  $C_{1-4}$  que está parcial o completamente sustituido con flúor.

En un segundo aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **Vc**

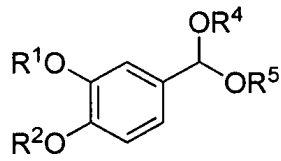


**Vc**

15 en la que el enlace imina 'cruzado' indica un isómero cis, un isómero trans o una mezcla de isómeros cis y trans,

en la que:  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo  $C_{1-6}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; (cicloalquil  $C_{3-7}$ )metilo; y alquilo  $C_{1-4}$  que está parcial o completamente sustituido con flúor.

Además, se describe un compuesto de fórmula **IIIc**

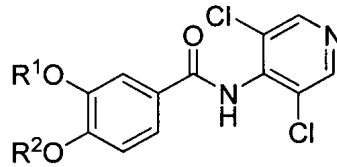


**IIIc** ;

en la que:

- 5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C<sub>1-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; (cicloalquil C<sub>3-7</sub>)metilo; y alquilo C<sub>1-4</sub> que está parcial o completamente sustituido con flúor; y  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo y acilo C<sub>1-6</sub>; o  
 R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se toman conjuntamente para formar un anillo cíclico de 5-7 miembros opcionalmente sustituido.

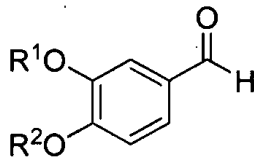
En un tercer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto con la estructura **VIc**



**VIc**

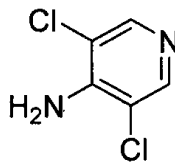
- 10 El procedimiento incluye:

a) poner en contacto un compuesto de fórmula **IIc**



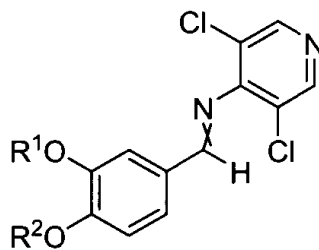
**IIc**

con un compuesto de fórmula **IVa**



**IVa**

- 15 bajo condiciones suficientes para proporcionar un compuesto de fórmula **Vc**



**Vc** ;

y

b) oxidar el compuesto de fórmula **Vc** bajo condiciones adecuadas para proporcionar el compuesto de fórmula **Vlc**;

en la que

- 5 R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C<sub>1-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; (cicloalquil C<sub>3-7</sub>)metilo; y alquilo C<sub>1-4</sub> que está parcial o completamente sustituido con flúor.

### **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 muestra el esquema de la síntesis de *N*-(3,5-dicloropiridin-4-il)-3,4-dimetoxibenzamida a partir de 3,4-dimetoxibenzaldehído.

- 10 La figura 2 muestra el esquema de la síntesis de roflumilast a partir de 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzaldehído.

### **Descripción detallada de la invención**

#### **I. Descripción general**

- 15 La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de benzamidas sustituidas a partir de benzaldehídos sustituidos. Se ha descubierto que los nuevos procedimientos en un único reactor son suaves, seguros, eficaces desde el punto de vista económico y respetuosos con el medio ambiente. El procedimiento de la invención elimina la necesidad de emplear reactivos cáusticos o peligrosos, tales como cloruro de tionilo e hidruro de sodio.

#### **II. Definiciones**

- 20 Tal como se emplea en el presente documento, la expresión "poner en contacto" se refiere a poner en contacto al menos dos especies diferenciadas de modo que puedan reaccionar. Sin embargo, debe apreciarse que el producto de la reacción resultante puede producirse directamente a partir de una reacción entre los reactivos añadidos o a partir de un intermedio de uno o más de los reactivos añadidos que pueda producirse en la mezcla de reacción.

- 25 Tal como se emplea en el presente documento, el término "alquilo", por si solo o como parte de otro sustituyente significa, a menos que se indique lo contrario, un radical hidrocarbonado de cadena lineal o ramificada. Los sustituyentes de alquilo, así como otros sustituyentes hidrocarbonados, pueden contener indicadores numéricos que indican el número de átomos de carbono en el sustituyente (es decir, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> significa de uno a ocho carbonos), aunque estos indicadores pueden omitirse. A menos que se especifique lo contrario, los grupos alquilo de la presente invención contienen de 1 a 12 átomos de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo puede contener 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 1-6, 1-7, 1-8, 1-9, 1-10, 1-11, 1-12, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, 3-4, 3-5, 3-6, 4-5, 4-6 o 5-6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-heptilo, n-octilo y similares.

- 30 Tal como se emplea en el presente documento, el término "acilo" se refiere a un radical alquilo, tal como se describió anteriormente, en el que el átomo de carbono unido al resto de la molécula está sustituido con un grupo oxo para formar un enlace C=O. Los ejemplos de grupos acilo incluyen, pero no se limitan a acetilo, propionilo y butirilo.

Tal como se emplea en el presente documento, el término "cicloalquilo" se refiere a un grupo alquilo, tal como se describió anteriormente, en el que la cadena de carbonos es una cadena de carbonos cíclica. Los grupos cicloalquilo de la presente invención contienen al menos 3 átomos de carbono.

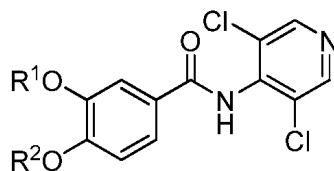
- 40 Tal como se emplea en el presente documento, la expresión "reacción en un único reactor" se refiere a una reacción en la que un material de partida sufre al menos dos transformaciones químicas secuenciales en un único recipiente de reacción. En general, los compuestos formados como intermedios en la secuencia no se aíslan de la mezcla en un único reactor. Los reactivos necesarios para afectar a la secuencia de transformación pueden añadirse juntos al comienzo de la secuencia o pueden añadirse uno tras otro a medida que avanza la secuencia.

- 45 Tal como se emplea en el presente documento, la expresión "reactivo protector" se refiere a un reactivo capaz de reaccionar con un resto funcional para formar un grupo protector que provoca que el resto funcional ya no sea reactivo. El grupo protector también puede retirarse para que el resto funcional vuelva a su estado original. Un reactivo protector puede ser un "reactivo protector de aldehído", en el que el resto funcional protegido es un aldehído. Estos reactivos son capaces de reaccionar con aldehídos para formar grupos protectores, que incluyen

acetales, monotioacetales, ditioacetales e hidrazonas. Los expertos en la técnica conocen diversos grupos protectores y reactivos protectores, que incluyen los reactivos protectores de aldehído, e incluyen los compuestos desvelados en *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4ª edición, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, John Wiley & Sons, Nueva York, 2006, que se incorpora por referencia en su totalidad.

### 5 III. Realizaciones de la invención

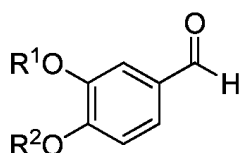
La presente invención proporciona un procedimiento para la preparación de benzamidas sustituidas a partir de benzaldehídos sustituidos. En un aspecto, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula **Vlc**:



**Vlc**

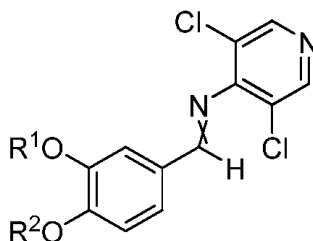
10 El procedimiento incluye:

a) convertir un compuesto de fórmula **IIc**



**IIc**

en un compuesto de fórmula **Vc**



**Vc**

15 en una reacción en un único reactor; y

b) oxidar el compuesto de fórmula **Vc** bajo condiciones adecuadas para proporcionar el compuesto de fórmula **Vlc**;

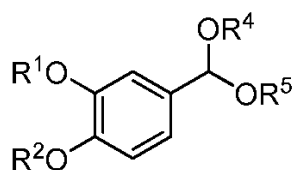
en la que:

20  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo  $C_{1-6}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; (cicloalquil  $C_{3-7}$ )metilo; y alquilo  $C_{1-4}$  que está parcial o completamente sustituido con flúor.

A lo largo de la presente memoria descriptiva, el uso de un doble enlace de imina cruzado indica una orientación *cis*, una orientación *trans*, o una mezcla de orientaciones *cis* y *trans* alrededor del doble enlace.

25 En algunas realizaciones, un benzaldehído sustituido **IIc** se activa convirtiéndolo en un benzaldehído acetal sustituido. El benzaldehído acetal sustituido después reacciona con 4-amino-3,5-dicloropiridina para proporcionar una fenil imina sustituida. La fenil imina sustituida después se oxida para proporcionar una benzamida sustituida. En algunas realizaciones, la reacción en un único reactor de la etapa a), analizada anteriormente, comprende:

i) realizar una conversión de un compuesto de fórmula (IIc) bajo condiciones suficientes para proporcionar un compuesto de fórmula (IIIc)

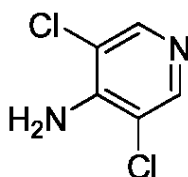


IIIc

;

y

ii) poner en contacto el compuesto de fórmula IIIc con un compuesto de fórmula IVa



IVa

5        bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de fórmula Vc;

en la que:

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo y acilo C<sub>1-6</sub>; o

R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup> se toman conjuntamente para formar un anillo cíclico de 5-7 miembros opcionalmente sustituido.

10        Preferentemente, la reacción en un único reactor que convierte **IIc** en **Vc** se realiza en un disolvente orgánico no polar bajo condiciones ácidas con o sin un reactivo protector de aldehído. En algunas realizaciones, la invención proporciona un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula **Vlc**, tal como se describió anteriormente, en el que: 1. la conversión del aldehído **IIc** en el benzacetal **IIIc** se realiza en un disolvente orgánico no polar en presencia de un ácido; y 2. la conversión en un único reactor incluye opcionalmente un reactivo protector de aldehído. El disolvente orgánico puede seleccionarse de disolventes adecuados que incluyen, pero no se limitan a tolueno, xileno y sus mezclas. Las condiciones ácidas pueden mantenerse empleando un ácido, tal como ácido de *p*-toluensulfonilo (PTSA), ácido canforsulfónico, ácido acético y similares. En algunas realizaciones, el procedimiento de la invención incluye una reacción en un único reactor, tal como se describió anteriormente, en la que el disolvente orgánico no polar se selecciona del grupo que consiste en tolueno y xileno. En algunas realizaciones, el procedimiento de la invención incluye una reacción en un único reactor, tal como se describió anteriormente, en la que el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido *p*-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido sulfónico sobre una base de resina polimérica y ácido acético.

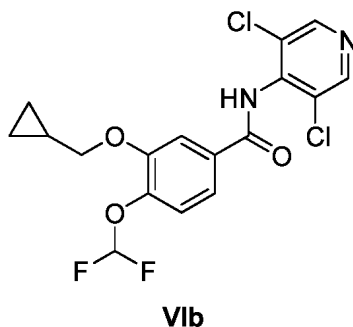
25        Puede emplearse cualquier reactivo protector de aldehído adecuado en los métodos de la presente invención. Los reactivos adecuados que son capaces de reaccionar con aldehídos para formar grupos protectores incluyen, pero no se limitan a acetales, monotioacetales, ditioacetales e hidrazonas. Estos grupos protectores pueden retirarse para restablecer el resto aldehído. En algunas realizaciones, el procedimiento de la invención incluye una reacción en un único reactor, tal como se describió anteriormente, en la que el reactivo protector de aldehído se selecciona del grupo que consiste en ortoformiato de trimetilo (TMOF), ortoformiato de trietilo, ortoacetato de trietilo, ortoacetato de trimetilo, anhídrido acético, etilenglicol y propilenglicol. Los expertos en la técnica apreciarán que otros reactivos protectores de aldehído pueden ser útiles en el procedimiento de la invención.

30        La conversión oxidativa de **Vc** en **Vlc** puede realizarse bajo cualquier condición adecuada. En particular, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar benzamidas sustituidas a través de la oxidación de iminas empleando unas condiciones acuosas que no necesitan bases fuertes ni derivados de ácidos peligrosos. El procedimiento es seguro, gasta poca energía y es respetuoso con el medio ambiente. En algunas realizaciones, la oxidación de la benzamida se realiza empleando una mezcla de tetrahydrofurano y agua. En algunas realizaciones, el procedimiento de la invención incluye la oxidación de **Vc**, tal como se describió anteriormente, en la que la etapa de oxidación incluye un oxidante seleccionado del grupo que consiste en un clorito, un catalizador de metal de transición, peróxido de níquel, ácido *meta*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA), hidroperóxido de *terc*-butilo (TBHP), peroxomonosulfato de potasio (oxona) o sus mezclas. En algunas realizaciones, el clorito se selecciona del grupo que consiste en ácido cloroso, clorito de magnesio, clorito de sodio y clorito de potasio. La etapa de oxidación puede realizarse en una disolución tamponada. En algunas realizaciones, la etapa de oxidación se realiza con un

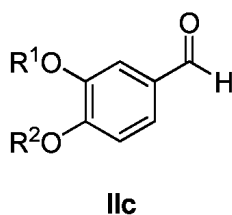


clorito que está tamponado con un electrolito seleccionado del grupo que consiste en HCl/citrato de sodio, ácido cítrico/citrato de sodio, ácido acético/citrato de sodio, dibifosfato de potasio, fosfato de dipotasio/dibifosfato de sodio, ácido acético, y mezclas de fosfato de disodio.

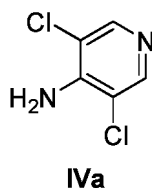
- 5 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una (3,4-dimetoxi)benzamida *N*-sustituida a partir de un (3,4-dimetoxi)benzaldehído, en el que el (3,4-dimetoxi)benzaldehído se activa convirtiéndolo en un (3,4-dimetoxi)benzacetel (tal como se muestra, por ejemplo, en la figura 1). El (3,4-dimetoxi)benzacetel después se hace reaccionar con una amina sustituida, para producir una (3,4-dimetoxi)encilimina *N*-sustituida. La (3,4-dimetoxi)encilimina *N*-sustituida después se oxida bajo condiciones adecuadas para proporcionar la (3,4-dimetoxi)benzamida *N*-sustituida.
- 10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una (3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi)benzamida *N*-sustituida a partir de un (3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi)benzaldehído, en el que el (3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi)benzaldehído se activa convirtiéndolo en un (3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi)benzacetel (tal como se muestra, por ejemplo, en la figura 2). El (3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi)benzacetel después se hace reaccionar con una amina sustituida (por ejemplo, 4-amino-3,5-dicloropiridina), para producir una (3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi)encilimina *N*-sustituida. Los expertos en la técnica entenderán que puede emplearse una diversidad de aminas sustituidas en este procedimiento. La (3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi)encilimina *N*-sustituida después se oxida para proporcionar la (3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi)benzamida *N*-sustituida. En algunas realizaciones, la (3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxi)benzamida *N*-sustituida es el roflumilast.
- 15
- 20 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar benzamidas sustituidas, tal como se describió anteriormente, en el que el compuesto de fórmula **Vlc** es:



- 25 En algunas realizaciones, la reacción en un único reactor que convierte **IIc** en **Vc** se realiza en unas condiciones en las que no se emplea un reactivo protector de aldehído, en las que la reacción en un único reactor de la etapa a), analizada anteriormente, comprende poner en contacto el compuesto de fórmula **IIc**



con un compuesto de fórmula **IVa**

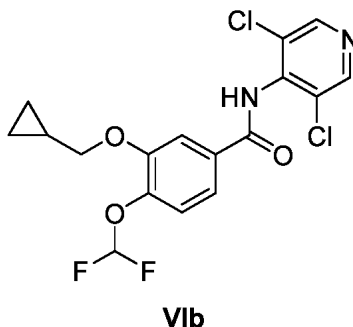


en presencia de un catalizador y/o un estimulante de la reacción para formar el compuesto de fórmula **Vc**.

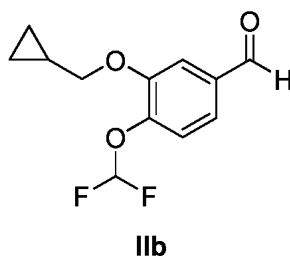
- 30 En algunas realizaciones, el procedimiento mencionado se realiza en presencia de un catalizador, tal como un ácido de Lewis, y un estimulante de la reacción, tal como un reactivo de siliación. En algunas realizaciones del procedimiento de la invención, tal como se describió anteriormente, el ácido de Lewis incluye, pero no se limita a trifluorometansulfonato de trimetilsililo (TMSOTf), cloruro de trimetilsililo (TMSCl), ácido *p*-toluensulfónico (PTSA),

ácido trifluorometansulfónico (TfOH), ácido metansulfónico (MSA), ácido trifluoroacético (TFA) y sus mezclas y/o el reactivo de sililación se selecciona de N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (BSTFA), bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) y sus mezclas.

- 5 En general, las condiciones de reacción, los oxidantes y los agentes tamponantes contemplados para su uso en este aspecto relacionado son como se describió anteriormente. En algunas realizaciones, la conversión de **Vc** en **Vlc** se realiza en una mezcla de tetrahidrofurano y agua. En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula **Vlc** es:

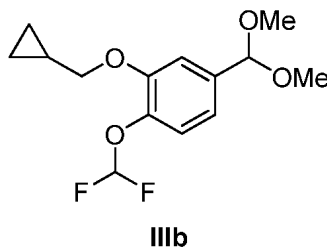


- 10 En algunas realizaciones, la presente invención proporciona un procedimiento para preparar una 3-ciclopropilmetoxi-4-difluorometoxibenzamida *N*-sustituida mediante la oxidación de la imina *N*-sustituida obtenida a partir de un benzaldehído y una aminopiridina. La proporción molar del benzaldehído a la aminopiridina es de 1:1 a 1:1,2. La cantidad de aminopiridina requerida se reduce notablemente comparado con los procedimientos conocidos. Por ejemplo, en el documento WO 2004/080967 se requiere una proporción molar de 1:1,8 a 1:2,7 para un derivado de benzaldehído y una aminopiridina. Por tanto, el procedimiento de la invención, tal como describe en
- 15 el presente documento, es más eficaz desde el punto de vista económico. En algunas realizaciones, la invención proporciona un procedimiento para la conversión de un compuesto de fórmula **Iib**, a continuación, en un compuesto de fórmula **Vib**, concretamente, roflumilast. El compuesto de fórmula **Iib** puede fabricarse según el documento WO 2008/006509.



- 20 En algunas realizaciones, el procedimiento de conversión incluye:

a) realizar una conversión de un compuesto de fórmula **Iib** en una reacción en un único reactor bajo condiciones suficientes para proporcionar un compuesto de fórmula **IIIb**



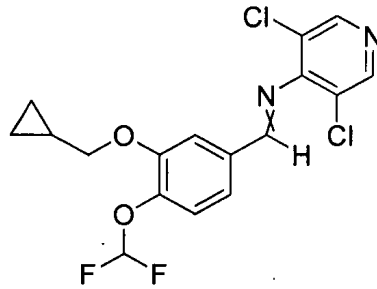
y

- 25 b) hacer reaccionar el compuesto de fórmula **IIIb** con un compuesto de fórmula **IVa**



**IVa**

en una reacción en un único reactor bajo condiciones adecuadas para formar un compuesto de fórmula **Vb**



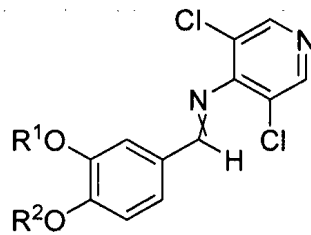
**Vb**

;

y

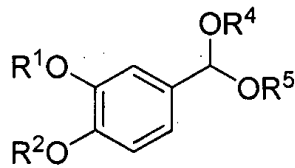
- 5 c) oxidar el compuesto de fórmula **Vb** para proporcionar el compuesto de fórmula **Vlb**.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula **Vc**



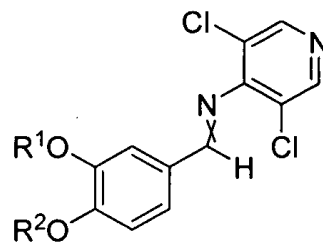
**Vc**

También se describe un compuesto de fórmula **IIIc**



**IIIc**

- 10 En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula **Vc**:



**Vc**

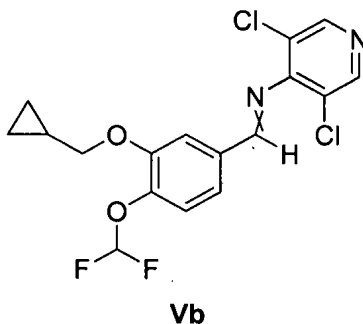
;

en la que:

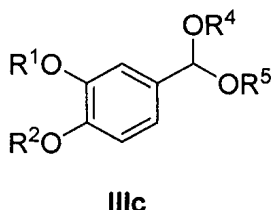
$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo  $C_{1-6}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; (cicloalquil  $C_{3-7}$ )metilo; y alquilo  $C_{1-4}$  que está parcial o completamente sustituido con flúor.

5 En algunas realizaciones, la invención proporciona un compuesto de fórmula **Vc**, en la que  $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en (cicloalquil  $C_{3-7}$ )metilo y alquilo  $C_{1-4}$  que está parcial o completamente sustituido con flúor.

En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula **Vc** tiene la fórmula:



También se describe un compuesto de fórmula **IIlc**:



10

en la que:

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo  $C_{1-6}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; (cicloalquil  $C_{3-7}$ )metilo; y alquilo  $C_{1-4}$  que está parcial o completamente sustituido con flúor; y

15  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo y acilo  $C_{1-6}$ ; o  $R^4$  y  $R^5$  se toman conjuntamente para formar un anillo cíclico de 5-7 miembros opcionalmente sustituido.

Además, se describe un compuesto de fórmula **IIlc**, en la que:

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$ ; (cicloalquil  $C_{3-7}$ )metilo; y alquilo  $C_{1-4}$  que está parcial o completamente sustituido con flúor; y

$R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en grupos alquilo  $C_{1-6}$ .

## 20 **I. Ejemplos**

Los siguientes ejemplos se presentan para describir la invención con más detalle. Sin embargo, la presente invención no se limita de ninguna manera a las realizaciones específicas descritas en la presente.

### **Ejemplo 1: Síntesis de 3,5-dicloro-N-(3,4-dimetoxi)enciliden)piridin-4-amina (Va)**

25 A una disolución de 3,4-dimetoxibenzaldehído (5 g, 30 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (25 ml) se le añadió PTSA (103 mg, 0,6 mmol, 0,02 eq.) y TMOF (3,6 ml, 33 mmol, 1,32 eq.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas y después se enfrió hasta  $65 \pm 5$  °C. Se añadió 4-amino-3,5-dicloropiridina (4,1 g, 25 mmol, 1,0 eq.) y más PTSA (413 mg, 2 mmol, 0,08 eq.) y la mezcla de reacción después se calentó hasta 120 °C y se sometió a reflujo durante 15 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió *n*-heptano (40 ml). El precipitado se filtró y el producto bruto se recrystalizó en DCM/*n*-heptano para producir 2,8 g de la imina como un sólido incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,47 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 6,98 (d, 30 1H,  $J = 8,4$  Hz), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H).

### **Ejemplo 2: Síntesis de N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-3,4-dimetoxibenzamida (VIa)**

La imina **Va** del ejemplo 1 (311 mg, 1,0 mmol, 1,0 eq.) se disolvió en una mezcla de THF (5 ml) y 2- metilbut-2-eno

(1,1 ml, 10,0 mmol, 10,0 eq.). Después se añadió NaClO<sub>2</sub> (452 mg, 5,0 mmol, 5,0 eq.) a la disolución. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente mientras se añadía gota a gota una disolución acuosa de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (3,3 M, 1,5 ml, 5,0 mmol, 5,0 eq.). Cuando la reacción se completó, según se evalúa mediante TLC, la mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con agua, Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> acuoso al 10%, y salmuera (10 ml cada uno). La capa orgánica se secó sobre MgSO<sub>4</sub> y los disolventes se evaporaron para producir la benzamida bruta (283 mg). RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,57 (s, 2H), 7,69 (s, 1H), 7,54-7,52 (m, 3H), 6,97 (d, 1H, J = 9,0 Hz), 6,97 (s, 6H).

### Ejemplo 3: Síntesis de 3,5-dicloro-N-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)benciliden)piridin-4-amina (Vb)

A una disolución de **IIb** (30 g, 123,9 mmol, 1,0 eq.) en tolueno (150 ml) a 20-30 °C bajo una atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió ortoformiato de trimetilo (TMOF, 46,0 g, 433,7 mmol, 3,5 eq.) y Amberlyst 15 húmedo (9,0 g, al 30% en p/p). La mezcla se calentó a reflujo y después se mantuvo a reflujo hasta que la reacción se completó. Se retiró el disolvente y el exceso de TMOF a presión reducida a 50-60 °C para obtener **IIIb**. Se añadió tolueno (150 ml) a la mezcla, seguido de la adición de **IVa** (21,2 g, 130,1 mmol, 1,05 eq.) y TFA (2,8 g, 24,8 mmol, 0,2 eq.) a una temperatura de 40-50 °C. El matraz se conectó con un condensador y un recipiente, y la mezcla de nuevo se calentó hasta 110 °C y se continuó la destilación hasta que se la reacción se completó. La mezcla se enfrió hasta 50-60 °C, después se filtró y el sólido se lavó con tolueno (30 ml). El filtrado se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado (60 ml) y agua (60 ml), respectivamente. La fase orgánica se retiró a presión reducida (30-50 mmHg). El matraz se cargó con EtOH al 95% (150 ml) y después se destilaron 75 ml del disolvente a presión reducida a 50 °C. Se cargaron repetidamente 75 ml de EtOH al 95% al residuo y después se destilaron 75 ml del disolvente para producir **Vb** en disolución de EtOH. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y después se cargó más EtOH al 95% al residuo hasta 210 ml, seguido de H<sub>2</sub>O (90 ml) a la misma temperatura. La disolución suspendida se dejó en agitación durante 30 min, después se enfrió a 0-5 °C y después se agitó durante 1 hora. La suspensión se filtró y la torta del filtro se lavó con H<sub>2</sub>O (30 ml) y se secó a presión reducida a 40 °C durante 2 horas para obtener **Vb** (35 g, 73% de rendimiento).

MS m/z (M+1): 387,1;

IR (KBr): 3000, 2940, 1635, 1550, 1270, 1550<sup>-1</sup>cm.

RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,43 (s, 2H), 8,26 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,39-7,26 (m, 2H), 7,00-6,51 (t, 1H, J = 75 Hz), 4,00 (d, 2H, J = 6,9 Hz), 1,33 (m, 1H), 0,71-0,65 (m, 2H), 0,42-0,38 (m, 2H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165,38, 153,31, 150,98, 147,85, 144,15, 132,78, 124,23, 122,99, 122,29, 117,81 (CF<sub>2</sub>, J<sub>CF</sub> = 260 Hz), 115,74 (CF<sub>2</sub>), 113,66 (CF<sub>2</sub>), 112,51, 74,01, 9,99, 3,22.

RMN de <sup>19</sup>F (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -82,24, -82,51.

### Ejemplo 4: Síntesis de 3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-4-(difluorometoxi)benzamida (VIb; roflumilast)

Se disolvió **Vb** (24 g, 62,0 mmol, 1,0 eq.) en una mezcla de CH<sub>3</sub>CN (96 ml) y 2-metil-2-buteno (17,5 g, 248,2 mmol, 4,0 eq.). Después se añadió NaClO<sub>2</sub> acuoso al 25% [28,0 g (80% de sólidos, 249 mmol) en 84 ml de H<sub>2</sub>O (4,0 eq.)] en una porción. La mezcla se colocó en un baño de agua helada. Se añadió una disolución de CH<sub>3</sub>COOH acuoso [CH<sub>3</sub>COOH (11,2 g, 186 mmol) diluido en H<sub>2</sub>O (48 ml, 3,0 eq.)] y la temperatura se mantuvo por debajo de 25 °C. La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a 20-30 °C mientras que el producto iba precipitando lentamente a medida que avanza la reacción. La reacción se agitó durante 2 horas, se añadieron 96 ml de H<sub>2</sub>O y se continuó la agitación durante 1 hora. La suspensión resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con H<sub>2</sub>O (36 ml). El producto se secó a presión reducida a 40 °C durante 3 horas para obtener **VIb** bruto, roflumilast (22,4 g, 92,4% de rendimiento con 98,0% de pureza).

#### Recristalización del roflumilast

El roflumilast bruto (10 g, 24,8 mmol) y CH<sub>3</sub>CN (45 ml) se colocaron en un reactor de 250 ml. La mezcla se agitó y se calentó a 65 °C para disolver el material. El material insoluble se retiró mediante filtración en caliente. La mezcla se calentó hasta 70 °C, después se añadió H<sub>2</sub>O (22,3 ml) a la disolución a la misma temperatura, después se enfrió hasta 68 ± 2 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 25 ± 3 °C y se agitó continuamente a esta temperatura durante 12 horas. Los cristales resultantes se recogieron mediante filtración y la torta del filtro se lavó con H<sub>2</sub>O (10 ml), se secó a 40 ± 2 °C a presión reducida durante 4 horas para obtener roflumilast (8,2 g, 82% de rendimiento con 99,7% de pureza).

MS m/z (M+1): 403,0

IR (KBr): 3445, 3262, 1651, 1503, 1156<sup>-1</sup>cm.

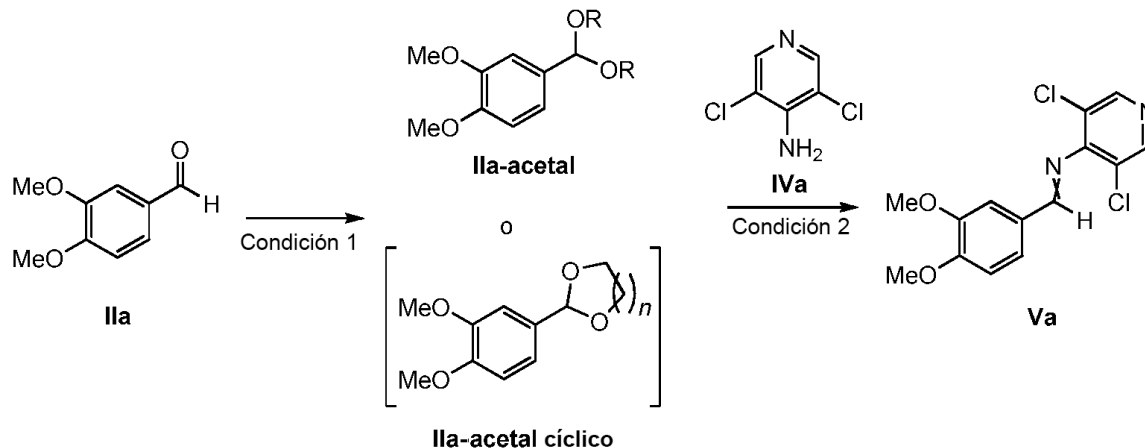
RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,58 (s, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 2,1 Hz), 7,49 (de, 1H, J = 2,1, 8,4 Hz), 7,31 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 7,00-6,50 (t, 1H, J = 74,7 Hz), 3,98 (d, 2H, J = 6,9), 1,4-1,2 (m, 1H), 0,70-0,67 (m, 2H), 0,39-0,37 (m, 2H).

RMN de <sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 163,70, 150,99, 148,38, 143,94, 139,70, 130,88, 128,91, 122,36, 119,93, 117,76 (CF<sub>2</sub>, J<sub>CF</sub> = 261 Hz), 115,68 (CF<sub>2</sub>), 114,32, 113,66 (CF<sub>2</sub>), 74,26, 10,02, 3,29.

RMN de  $^{19}\text{F}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -82,35, -82,62.

### Ejemplo 5

#### Síntesis de N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-3,4-dimetoxibenzamida (Va) a través de diferentes acetales



- 5 El compuesto de fórmula **Va** puede prepararse a partir de 3,4-dimetoxibenzaldehído a través de diferentes acetales. Se aplica el procedimiento experimental del ejemplo 1. Los detalles del reactivo y los resultados se resumen en la tabla 1.

Tabla 1

Entrada	IIa a IIa-acetal o acetal cíclico		IIa-acetal o IIa-acetal cíclico a Va	
	Condición 1	Resultado	Condición 2	Resultado
1	<b>IIa-acetal</b> : R = Ac <b>IIa</b> , anhídrido acético, $\text{I}_2$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	La reacción se completó.	<b>IVa</b> , $\text{PTSO} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , reflujo	43% de <b>Va</b> y 54% de <b>IIa-acetal</b> mediante HPLC
2	<b>IIa-acetal</b> : R = Et <b>IIa</b> , TEOF, $\text{NH}_4\text{C}$ , EtOH, reflujo	La reacción se completó.	<b>IVa</b> , $\text{PTSO} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , reflujo	87% de <b>Va</b> y 13% de <b>IIa-acetal</b> mediante HPLC
3	<b>IIa-acetal cíclico</b> : n = 2 <b>IIa</b> , propan-1,3-diol, $\text{PTSO} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , tolueno, reflujo	La reacción se completó.	<b>IVa</b> , $\text{PTSO} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , reflujo durante 33 horas	5% de <b>Va</b> mediante LCMS
4	<b>IIa-acetal cíclico</b> : n = 1 <b>IIa</b> , etan-1,2-diol, $\text{PTSO} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , tolueno, reflujo	La reacción se completó.	<b>IVa</b> , $\text{PTSO} \cdot \text{H}_2\text{O}$ , reflujo durante 30 horas	5% de <b>Va</b> mediante LCMS

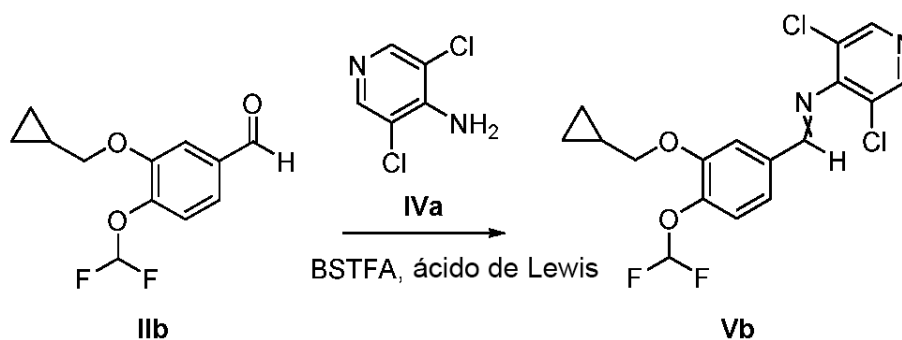
### 10 Ejemplo 6

#### Síntesis de N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-3,4-dimetoxibenzamida (Va) sin intermedios de acetales

- A una disolución de 3,4-dimetoxibenzaldehído (5 g, 30 mmol, 1,2 eq.) en tolueno (25 ml) se le añadió PTSA (103 mg, 0,6 mmol, 0,02 eq.) y 4-amino-3,5-dicloropiridina (4,1 g, 25 mmol, 1,0 eq.). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 30 días. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se añadió *n*-heptano (40 ml). El precipitado se filtró y el producto bruto se recristalizó en DCM/*n*-heptano para producir 2,24 g de la imina como un sólido incoloro. RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,47 (s, 2H), 8,23 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,38 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 6,98 (d, 1H,  $J = 8,4$  Hz), 3,99 (s, 3H), 3,98 (s, 3H).

### Ejemplo 7

- 20 Síntesis de 3,5-dicloro-N-(3-(ciclopropilmetoxi)-4-(difluorometoxi)benciliden)piridin-4-amina (**Vb**) sin un intermedio de acetal



5 Tal como resulta evidente a partir de la realización, la síntesis del compuesto de fórmula **IIb** para producir el compuesto de fórmula **Vb** directamente puede realizarse con diversos ácidos de Lewis en presencia de *N,O*-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (BSTFA). La tabla 2 muestra el resultado empleado TMSOTf, TMSCl, PTSA, TfOH, MSA y TFA. El porcentaje de convergencia se observa por medio de una HPLC. La reacción se realiza en condiciones convencionales en presencia de 0,2 equivalentes del ácido de Lewis. La duración de la reacción es de 3 a 48 horas.

Tabla 2

Entrada	Condición y materiales	<b>Vb</b> , pureza mediante HPLC
1	<b>IVa</b> , BSTFA, TMSOTf, CH <sub>3</sub> CN, reflujo durante 3 h	60%
2	<b>IVa</b> , BSTFA, TMSCl, CH <sub>3</sub> CN, reflujo durante 24 h	23%
3	<b>IVa</b> , BSTFA, PTSA, CH <sub>3</sub> CN, reflujo durante 48 h	70%
4	<b>IVa</b> , BSTFA, TfOH, CH <sub>3</sub> CN, reflujo durante 5 h	62%
5	<b>IVa</b> , BSTFA, MSA, CH <sub>3</sub> CN, reflujo durante 20 h	70%
6	<b>IVa</b> , BSTFA, TFA, CH <sub>3</sub> CN, reflujo durante 18 h	25%

#### 10 Ejemplo 8

##### Síntesis de *N*-(3,5-dicloropiridin-4-il)-3,4-dimetoxibenzamida (**Vla**) empleando diferentes condiciones de oxidación

15 Tal como resulta evidente a partir de la realización, la oxidación del compuesto de fórmula **Va** para producir el compuesto de fórmula **Vla** puede realizarse con diversos oxidantes. La tabla 3 muestra el resultado empleando KMnO<sub>4</sub>, *m*-CPBA, oxona y TBHP. El porcentaje de convergencia se observa por medio de una HPLC. La reacción se realiza en condiciones de oxidación convencionales en presencia de 1-2 equivalentes de oxidante. La duración de la reacción es de 1 a 24 horas.

Tabla 3

Entrada	Oxidante	Resultado	
		<b>Vla</b> observado mediante HPLC	Porcentaje (mediante HPLC)
1	KMnO <sub>4</sub>	√	27,5%
2	<i>m</i> -CPBA	√	<2%
3	oxona	√	<2%
4	TBHP	√	9,7%

**Ejemplo 9****3-(ciclopropilmetoxi)-N-(3,5-dicloropiridin-4-il)-3,4-dimetoxibenzamida (VIb) empleando diferentes condiciones de oxidación**

5 Tal como resulta evidente a partir de la realización, la oxidación del compuesto de fórmula **VIb** para producir el compuesto de fórmula **VIb** puede realizarse con diversos oxidantes. La tabla 4 muestra el resultado empleando  $\text{KMnO}_4$ , *m*-CPBA, oxona y TBHP. El porcentaje de convergencia se observa por medio de una HPLC. La reacción se realiza en condiciones de oxidación convencionales en presencia de 1-2 equivalentes de oxidante. La duración de la reacción es de 1 a 24 horas.

Tabla 4

Entrada	Condición y materiales	Rendimiento de aislamiento
1	<i>m</i> -CPBA, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , $\text{CHCl}_3$ , ta	28%
2	oxona, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , DMF	32%
3	$\text{KMnO}_4$ (5,9 mmol), $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ , 50 °C	65%
4	TBHP	<2% mediante HPLC

10

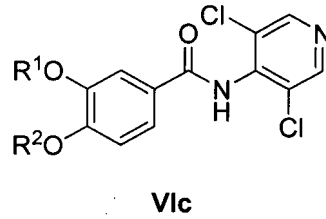
Aunque la anterior invención se ha descrito con bastante detalle como ilustración y ejemplo para una mayor claridad de comprensión, los expertos en la técnica apreciarán que pueden realizarse ciertos cambios y modificaciones dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, cada referencia proporcionada en el presente documento se incorpora por referencia en su totalidad en el mismo grado que si cada referencia se hubiera incorporado de modo individual como referencia. Cuando exista un conflicto entre la presente solicitud y una referencia proporcionada en el presente documento, dominará la presente solicitud.

15



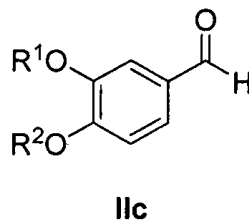
REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula **Vlc**

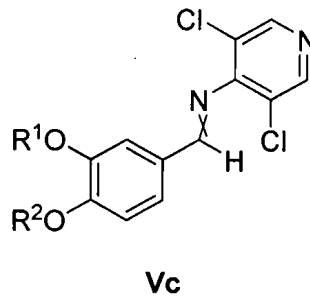


comprendiendo dicho procedimiento:

5 a) convertir un compuesto de fórmula **IIc**



en un compuesto de fórmula **Vc**



en una reacción en un único reactor; y

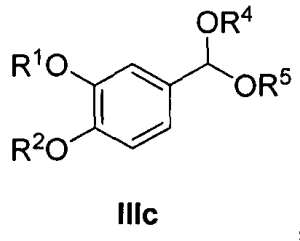
10 b) oxidar el compuesto de fórmula **Vc** bajo condiciones adecuadas para proporcionar el compuesto de fórmula **Vlc**;

en la que

$R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo  $C_{1-6}$ ; cicloalquilo  $C_{3-7}$ ; (cicloalquil  $C_{3-7}$ )metilo; y alquilo  $C_{1-4}$  que está parcial o completamente sustituido con flúor.

15 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la reacción en un único reactor de la etapa a) comprende:

i) convertir un compuesto de fórmula **IIc** bajo condiciones suficientes para proporcionar un compuesto de fórmula **IIIc**



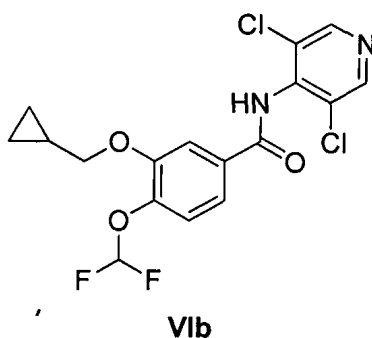
20 y  
ii) poner en contacto el compuesto de fórmula **IIIc** con un compuesto de fórmula **IVa**

**IVa**

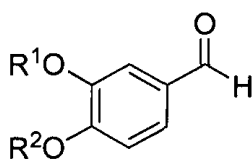
bajo condiciones adecuadas para formar el compuesto de fórmula **Vc**;

en la que:

- 5  $R^4$  y  $R^5$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en alquilo  $C_{1-6}$  y acilo; o  
 $R^4$  y  $R^5$  se toman conjuntamente para formar un anillo cíclico de 5-7 miembros opcionalmente sustituido.
3. El procedimiento de la reivindicación 2, en el que:
- la etapa i) se realiza en un disolvente orgánico no polar en presencia de un ácido; y  
 la reacción en un único reactor comprende opcionalmente un reactivo protector de aldehído.
- 10 4. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el disolvente orgánico no polar se selecciona del grupo que consiste en tolueno y xileno.
5. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el ácido se selecciona del grupo que consiste en ácido *p*-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido sulfónico sobre una base de resina polimérica y ácido acético.
- 15 6. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que el reactivo protector de aldehído se selecciona del grupo que consiste en ortoformiato de trimetilo, ortoformiato de trietilo, ortoacetato de trietilo, ortoacetato de trimetilo, anhídrido acético y etilenglicol.
7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa b) comprende un oxidante seleccionado del grupo que consiste en un clorito, que se selecciona preferentemente del grupo que consiste en ácido cloroso, clorito de magnesio, clorito de sodio y clorito de potasio, un catalizador de metal de transición, peróxido de níquel, *m*-CPBA, TBHP, peroxomonosulfato de potasio y sus mezclas.
- 20 8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que el clorito está tamponado con un electrolito seleccionado del grupo que consiste en HCl/citrato de sodio, ácido cítrico/citrato de sodio, ácido acético/citrato de sodio, dibifosfato de potasio, fosfato de dipotasio/dibifosfato de sodio, ácido acético y fosfato de disodio.
9. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula **Vlc** es:

**VIb**

- 25 10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa a) comprende poner en contacto el compuesto de fórmula **IIc**

**IIc**

con un compuesto de fórmula **IVa**



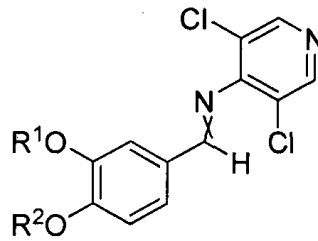
**IVa**

en presencia de un catalizador y/o un estimulante de la reacción para formar el compuesto de fórmula **Vc**.

11. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el catalizador es un ácido de Lewis, que se selecciona preferentemente del grupo que consiste en TMSOTf, TMSCl, PTSA, TfOH, MSA, TFA y sus mezclas.

12. El procedimiento de la reivindicación 10, en el que el estimulante de la reacción es un reactivo de siliación, que se selecciona preferentemente del grupo que consiste en BSA, BSTFA y sus mezclas.

13. Un compuesto de fórmula **Vc**:



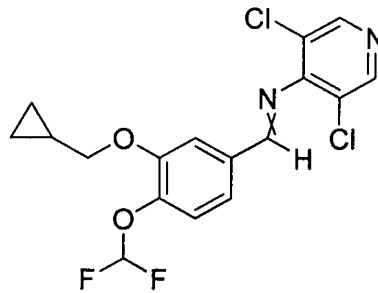
**Vc**

;

10 en la que

R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H; alquilo C<sub>1-6</sub>; cicloalquilo C<sub>3-7</sub>; (cicloalquil C<sub>3-7</sub>)metilo; y alquilo C<sub>1-4</sub> que está parcial o completamente sustituido con flúor.

14. Un compuesto de la reivindicación 13, en el que el compuesto de fórmula **Vc** tiene la fórmula:



**Vb**

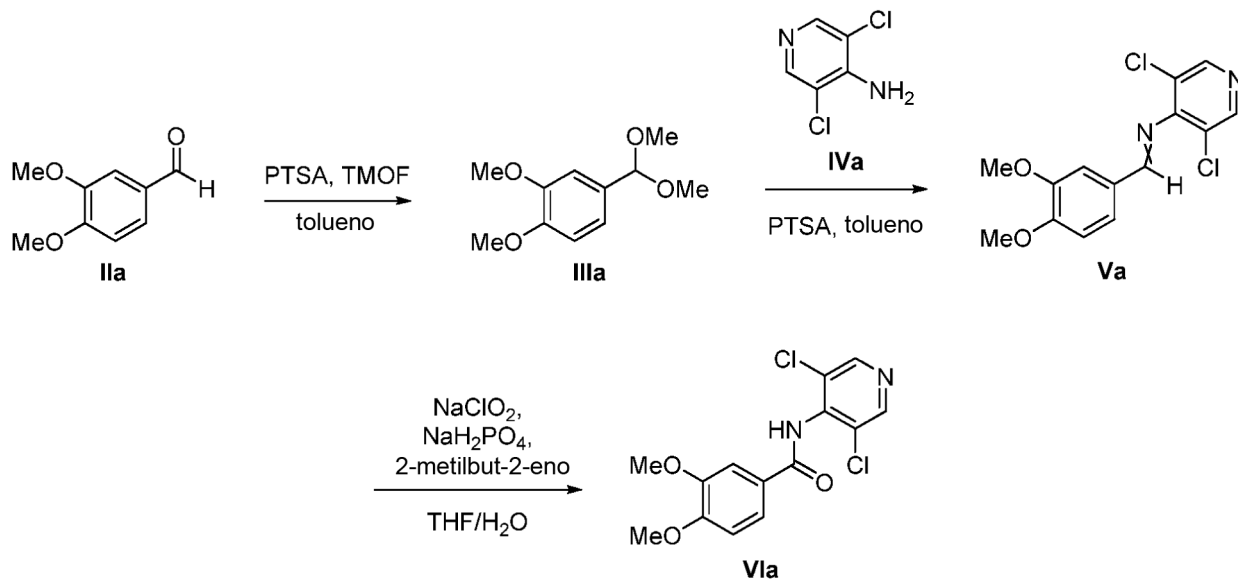


Figura 1

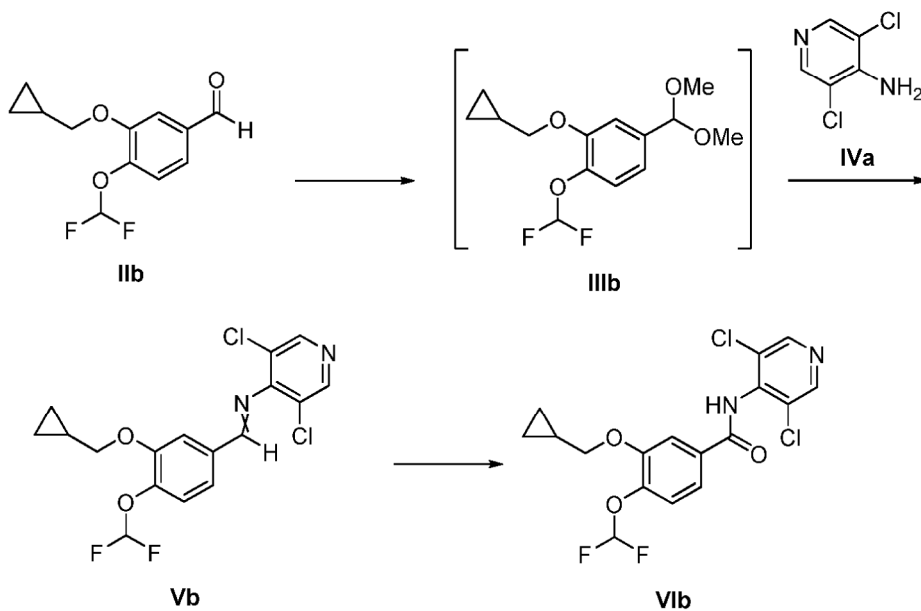


Figura 2